

# Driska in zaprtje

Breda Škrbinc

## Povzetek

Driska (diareja) in zaprtje (obstipacija) sta relativno pogosta bolezenska znaka bolnikov z rakom. Pojavljata se kot znaka osnovne rakave bolezni ali kot posledici specifičnega onkološkega zdravljenja, to je operativnega zdravljenja, zdravljenja z obsevanjem ali pa sistemskega zdravljenja z zdravili. Driska pomeni bolezensko stanje, ko je iztrebljanj več in so obilnejša, blato pa mehko ali tekoče. Drisko v okviru sistemskega zdravljenja z zdravili povzročajo nekateri citostatiki, tarčna zdravila, hormonska zdravila in tudi nekatera zdravila, ki jih uporabljamo v podpornem zdravljenju. Ta zdravila povzročijo drisko na podlagi različnih mehanizmov, eden pomembnejših je sprememba črevesne flore. V obravnavi bolnika z drisko kot posledico zdravljenja s sistemskimi zdravili za zdravljenje raka, je potrebno najprej opredeliti stopnjo driske. V primeru blage do srednje hude driske je primerno zdravljenje na domu z ustreznim dietnim režimom in sintetičnim opioidom brez analgetičnega učinka loperamidom. Če se driska na ta način v 1 – 2 dneh umiri, 12 ur po zadnjem tekočem odvajanju zdravljenje zaključimo, oz. če driska ostaja nespremenjena zdravljenje z dieto in loperamidom intenziviramo, praviloma dodamo tudi antibiotik iz skupine kinolonov. V kolikor tudi to zdravljenje driske ne umiri, so potrebne dodatne laboratorijske in mikrobiološke preiskave, praviloma pa tudi intenzivnejše zdravljenje. Bolnik z izhodiščno hudo drisko, ali zmerno drisko z vročino, krčevitimi bolečinami v abdomnu in bruhanjem ter bolnik, ki se mu stanje sprva zmerne driske ob dietnem režimu in loperamidu poslabšuje, sodi v bolnišnico, kjer je potrebno parenteralno zdravljenje z intenzivnim nadzorom.

Tudi zaprtje, to je stanje, ko pri bolniku ugotovimo redko iztrebljanje majhnih količin trdega blata, ki ga spremlja mučno napenjanje, je lahko posledica neposrednega ali posrednega učinka osnovne rakave bolezni ali pa specifičnega onkološkega zdravljenja, to je operativnega zdravljenja, zdravljenja z obsevanjem ali sistemskega zdravljenja z zdravili, najpogosteje podpornega zdravljenja z opioidnimi analgetiki. Vzrok zaprtja je pogosto kombiniran, zato je tudi zdravljenje zaprtja kompleksno. Glede na bolnikovo specifično situacijo se odločimo za bolniku prilagojeno kombinacijo nefarmakoloških in po potrebi tudi farmakoloških ukrepov, ki jih je praviloma potrebno izvajati redno in dosledno, da bolniku zagotovimo čim boljše kvaliteto življenja, ki mu jo sicer zaprtje s posledičnim splošnim neugodjem, bolečinami v abdomnu in oslajenim apetitom pomembno okrne.

## Uvod

Driska (diareja) in zaprtje (obstipacija) sta relativno pogosta bolezenska znaka bolnikov z rakom. Pojavljata se kot znaka osnovne rakave bolezni ali v okviru neželenih učinkov specifičnega in podpornega zdravljenja, to je operativnega

zdravljenja, sistemskega zdravljenja z zdravili in pa obsevanja abdomna ter medenice. V tem prispevku se bomo omejili na obravnavo bolnikov z drisko in obstipacijo kot neželenima učinkoma zdravljenja z zdravili, ki jih v onkologiji uporabljamo v specifičnem in podpornem zdravljenju bolnikov z rakom.

## Definicija driske in zaprtja

Driska in zaprtje predstavljata stanji na nasprotnih polih normalnega delovanja prebavnega trakta. Pojem normalnega odvajanja blata je zaradi individualnega značaja in številnih dinamičnih vplivov na ta proces dokaj okviren. Sicer pa pod pojmom normalnega odvajanja blata razumemo odvajanje blata od trikrat dnevno do enkrat na tri dni, količina izločenega blata je pri tem zelo individualna, odvisna od posameznikovih prehranskih navad. Za drisko tako velja, da je to stanje, ko je iztrebljanj več in so obilnejša, blato pa mehko ali tekoče, zaprtje pa pomeni redko iztrebljanje majhnih količin trdega blata, ki ga spremlja mučno napenjanje.

## Driska

### Patogeneza driske kot posledice sistemskega zdravljenja raka z zdravili

Specifična zdravila, ki jih uporabljamo v onkologiji in ki potencialno povzročajo drisko so nekateri citostatiki, tarčna zdravila in tudi nekateri hormonski pripravki, lahko tudi podporna zdravila (laksativi, antacidi, antibiotiki, nekateri nesteroidni antirevmatiki). Citostatiki, ki najpogosteje povzročajo drisko so irinotekan, 5-fluorouracil (5-FU) v kombinaciji z visokimi odmerki kalcijevega folinata, kapecitabin (Xeloda®), metotreksat (pretežno v visokih odmerkih) in docetaxel, paklitaxel, doxorubicin, daunorubicin, citozin arabinozid, ciklofosfamid, cisplatin, oxaliplatin, topotekan. Tarčna zdravila kot so sorafenib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®), imatinib (Glivec®), erlotinib (Tarceva®), lapatinib (Tyverb®) in še nekatera druga, so tudi potencialni možni povzročitelji driske, pri čemer pa je potrebno poudariti, da tarčna zdravila v zdravljenju bolnikov z nekaterimi vrstami raka (npr. kolorektalni rak, rak orofarinksa, pljučni rak, rak dojke) praviloma kombiniramo s citostatiki (5-FU, irinotekan, kapecitabin), ki lahko drisko povzročajo že sami po sebi.

Sicer driska, ki jo povzroča sistemsko zdravljenje raka, sodi v sklop klinične slike gastroenteritisa, ki je praviloma posledica kombinacije več patoloških mehanizmov. Posledica toksičnega delovanja sistemskih zdravil so poškodbe resic tankega črevesa z zmanjšano absorpcijsko površino in drisko kot posledico neuravnotežene sekrecije in absorpcije črevesne sluznice. Ob obnavljanju epitela črevesne sluznice pogosto pride do hiperplazije epitela kript, nezrele, funkcionalno manjvredne celice kript pripotujejo na površino resic tankega črevesa, zaradi njihove slabše absorpcijske sposobnosti sta sekrecija in absorpcija ponovno v nesorazmerju. Tudi okvare

epitela širokega črevesa funkcionalno pomenijo zmanjšano absorpcijsko površino za absorpcijo elektrolitov in vode. Zaradi pospešene peristaltike kot posledice povečanega volumna črevesne vsebine, je skrajšan kontaktni čas črevesne vsebine z resorpcijsko površino črevesne sluznice, kar zopet pogojuje razvoj driske. Vse te morfološke in funkcijske spremembe črevesne sluznice, vključno s posledično spremembo pH črevesne vsebine, vplivajo tudi na črevesno mikrofloro, ki sicer pomembno sodeluje v večini črevesnih funkcij. Normalna črevesna flora, med drugim, ugodno vpliva na naravno odpornost posameznika in preprečuje adherenco patogenih enteričnih bakterij na črevesno steno. Spremenjena črevesna flora sama po sebi je eden od pomembnih dejavnikov razvoja driske kot neželenega učinka sistemskega zdravljenja raka, dodaten ogrožujoč dejavnik pa je lahko invazivno infektivno dogajanje.

### **Obravnava bolnika z drisko kot verjetno posledico sistemskega zdravljenja**

Pri bolniku z drisko, za katero sumimo, da predstavlja neželen učinek sistemskega zdravljenja raka, je odločilnega pomena natančna anamneza o pričetku in trajanju driske. Potrebno je pridobiti podatek o številu iztrebljanj in o konzistenci blata ter o morebitnih primesih sluzi in krvi v blatu. Potrebna je poizvedba o spremljajočih znakih bolezni kot so slabost, bruhanje, vročina, mrzlica, bolečine / krči v abdomnu, splošna oslabelelost. Natančno moramo preveriti katera spremljajoča zdravila bolnik jemlje in pa kakšen je bolnikov prehranski režim (prehranska dopolnila!). Neobhoden je tudi podatek o morebitnih drugih primerih driske v bolnikovi bližini.

Naslednji korak v obravnavi bolnika z drisko, za katerega sicer vemo, da prejema sistemska zdravila za zdravljenje raka, je natančen kliničen pregled, pri katerem je potrebna usmerjena pozornost glede bolnikovega stanja hidriranosti, znakov septičnega stanja in pa tudi eventualnih znakov akutnega dogajanja v abdomnu.

Na podlagi kliničnega pregleda s pomočjo splošnih kriterijev za oceno neželenih učinkov sistemskega zdravljenja, ki jih je izdal Nacional Cancer Institute (NCI - Bethesda, ZDA) ocenimo stopnjo driske kot neželenega učinka sistemskega zdravljenja (tabela 1).

Splošni kriteriji za oceno driske kot neželenega učinka sistemskega zdravljenja				
stopnja				
0	1	2	3	4
normalno stanje	pogostejše odvajanje, vendar ne več kot 4 iztrebljanja več kot običajno	4 – 6 iztrebljanj dnevno nad običajnim / nočna iztrebljanja	7 ali več iztrebljanj dnevno nad običajnim / inkontinenca za blato / potrebna je parenteralna rehidracija	zaradi posledic driske je potrebno intenzivno zdravljenje / hemodinamski kolaps

**Tabela 1.** Splošni kriteriji za oceno driske, po posameznih stopnjah.

### **Principi zdravljenja bolnikov z drisko kot verjetno posledico sistemskega zdravljenja**

Po podatkih iz literature se driska kot posledica sistemskega zdravljenja raka najpogostejše pojavlja ob zdravljenju z irinotekanom ter visokimi odmerki 5-FU in sicer v 60 % - 80 %. Akutno drisko povzročeno z irinotekanom ugotovimo v prvih

24 urah po aplikaciji irinotekana, kasno pa običajno po treh do enajstih dneh. Akutna driska po irinotekanu je sekretorna, holinergična driska, ki jo zdravimo z atropinom v odmerku 0,25 - 1,0 µg subkutano. Zdravljenje kasne driske kot kliničnega znaka enteritisa po irinotekanu načeloma poteka enako kot pri drugih zdravilih. In sicer, če pri bolniku z rakom, na sistemskem zdravljenju, ki ima drisko, na podlagi natančne anamneze in kliničnega pregleda ugotovimo izolirano, po CTC kriterijih neogrožujočo drisko 1. ali 2. stopnje, bolnika ob ustreznem nadzoru zdravimo v domačem okolju. Predpišemo mu PO rehidracijske raztopine in ustrezen dietni režim s pogostimi majhnimi lahkimi, s kalijem bogatimi obroki (banane, prepečenec, olupljena jabolka, riž, razkuhane testenine). Bolniku uvedemo sintetičen opioid brez analgetičnega delovanja loperamid (Seldiar®) v začetnem odmerku 4 mg ter nato 2 mg / 4h (! pri irinotekanu 2mg/2 h) oz. po vsakem tekočem odvajanju, maksimalni dnevni odmerek je 12 mg. Sicer bolnika ter njegovo okolico poučimo o pomembnosti samonadzora z natančnim beleženjem nadaljne dinamike odvajanja blata in kliničnih znakov dehidracije ter ukrepanja v primeru poslabšanja stanja.

Po 12 – 24 urah takšnega zdravljenja je bolnikovo klinično stanje potrebno preveriti. Če v času do prve kontrole driska izzveni, nadaljujemo z uvedenim dietnim režimom, ki mu počasi pričnemo dodajati trdo hrano. Zdravljenje z loperamidom zaključimo 12 ur po zadnjem tekočem odvajanju. Če pa po 12 – 24 urah zdravljenja še vedno perzistira blaga do zmerna driska, intenziviramo zdravljenje z loperamidom na odmerek 2 mg/2 h ter profilaktično dodamo PO antibiotike, praviloma ciprofloksacin 500 mg / 12 h.

Če po 12 – 24 h tako intenziviranega zdravljenja driska izzveni, ravnamo kot je bilo navedeno predhodno, v nasprotnem primeru so potrebne dodatne preiskave in sprememba podpornega zdravljenja. Med nujne laboratorijske preiskave sodijo kompletna krvna slika, diferencialna bela krvna slika, transaminaze, bilirubin, elektroliti, dušični retenti, amilaza, lipaza, vnetni parametri (C-reaktivni protein in prokalcitonin) in kulture vzorcev blata za mikrobiološke preiskave na bakterije (Clostridium difficile, Salmonella, Escherichia coli, Campilobacter in še nekatere druge) in pa glive. Od dodatnih preiskav je indiciran tudi UZ / CT abdomna. Zdravljenje z loperamidom v navedenem režimu lahko traja največ 48 ur, sicer se lahko razvije iatrogei paralitični ileus. V takšnih okoliščinah loperamid praviloma zamenjamo z oktreotidom (Somatostatin®) v začetnem odmerku 100 – 150 µg / 8h SC, ki ga po potrebi zvišujemo do 500 µg / 8h oz v kontinuirani IV infuziji z odmerkom 25 – 50 µg/h. V obliki PO zdravil lahko uporabimo tinkturo opija. Bolniku z ugotovljenim Clostridium difficile toksinom v blatu je potrebno nemudoma uvesti metronidazol v odmerku 400 mg / 8h PO, zdravljenje naj traja 10 dni, v primeru resistance na metronidazol je potrebno PO zdravljenje z vankomicinom.

V primeru pa, da se kadar koli v času zdravljenja bolnika z v domačem okolju njegovo stanje poslabša ali pa če že ob prvem kliničnem pregledu poleg blage do zmerne driske ugotavljamo dodatno simptomatiko (slabost, bruhanje, bolečine v abdomnu, zvišana telesna temperatura, mrzlica, dehidracija in druge) oz. v primeru ogrožujoče driske (3. ali 4. stopnje po CTC kriterijih), je indicirana takojšnja napotitev bolnika v bolnišnico za nadaljno diagnostiko in intenzivirano podporno in antibiotično zdravljenje. Takšen bolnik je zaradi možnih posledic driske (dehidracija in elektrolitne motnje z ledvičnim in kardiocirkulatornim popuščanjem) vitalno ogrožen, še zlasti v primeru pridružene bakterijske infekcije.

## Zaprtje

Zaprtje, kot smo že omenili, pomeni redko iztrebljanje majhnih količin trdega blata, ki ga spremlja mučno napenjanje. Če gre za kronično stanje, zaprtje vodi v splošno slabo počutje z napetostjo, neugodjem in bolečinami v abdomnu, poslabšanjem apetita, pogosto slabostjo, tudi bruhanjem, presežno drisko, ter v končni fazi lahko privede tudi do najresnejšega zapleta zapore črevesa tudi z možno perforacijo.

### Vzroki zaprtja pri bolnikih z rakom

Pri bolnikih z rakom je zaprtje lahko posledica rakave bolezni same oz. stanj povezanih njo, lahko je posledica specifičnega onkološkega zdravljenja, zelo pogosto pa je zaprtje spremljemalec podpornih zdravil, ki jih uporabljamo v onkologiji za lajšanje posledic same bolezni ali tudi neželenih učinkov specifičnega zdravljenja.

Rak je lahko vzrok zaprtju zaradi postopnega razvoja obstrukcije črevesja, ki se pojavlja pri bolnikih z napredovalim rakom trebušnih in medeničnih organov oz. struktur, zaradi vpliva tumorskih mas na avtonomni živčni sistem, tudi zaradi možne kompresije hrbtenjače. Zaprtje je lahko posledica stanj povezanih z rakom kot so hiperkalcemija, hiperglikemija, hipokalcemija, hipotiroidizem, dehidracija. Dodatni dejavniki, ki pri bolniku z rakom lahko poslabšajo stanje zaprtja so tudi spremenjen prehranski režim vključno z nezadostnim vnosom tekočin, slabša pokretnost, nenazadnje tudi pomanjkanje zasebnosti ob opravljanju stolice.

Od sistemskih zdravil, ki jih uporabljamo v zdravljenju raka, zaprtje lahko povzročajo citostatiki, ki vplivajo na avtonomni živčni sistem, kot so citostatiki skupine vinka alkaloidov (vimblastin, vinkristin, vinorelbin), cisplatin, oxaliplatin, talidomid in taksani pa tudi nekateri hormonski pripravki in nekatera tarčna zdravila. Med zdravili, ki jih uporabljamo v podpornem zdravljenju so najpogostejši povzročitelji zaprtja opioidni analgetiki, nekateri antiemetiki (5HT3 antagonisti), sedativi, anksiolitiki, antidepresivi in hipnotiki, antiholinergiki, aluminijevi in magnezijevi antacidi, diuretiki in še nekatera druga zdravila.

### Obravnava bolnikov z rakom in zaprtjem

Glede na možno kombinirano etiologijo zaprtja pri bolniku z rakom, je lahko tudi urejanje tega problema zelo kompleksno. Pomembno je, da problem prepoznamo, ugotovimo vzroke in stopnjo zaprtja ter na individualen način pristopimo k njegovi razrešitvi. Pri načrtovanju razreševanja zaprtja bolnikov z rakom je priporočljivo upoštevati nekaj ključnih vprašanj in sicer:

- kaj je za posameznika normalen način odvajanja (količina, konsistenca, barva, čas odvajanja)
  - katera zdravila bolnik jemlje, vključno z laksativi
  - kako je bolnik poučen o vplivu svoje bolezni in vrsti zdravljenja na prebavni sistem
  - kakšen je bolnikov prehranski režim
  - kakšne so bolnikove gibalne zmoglosti in navade
- Pomemben je tudi kliničen pregled, vključno z avskultacijo črevesnih zvokov in z digitorektalnim pregledom (tudi fizikalnim pregledom morebitne stome). Po potrebi bolnika napotimo še na nativno slikanje trebuha. Na ta način pri bolniku z rakom ocenimo vzrok in stopnjo zaprtja (tabela 2).

Razreševanje zaprtja večinoma pomeni kombinacijo nefarmakoloških in farmakoloških ukrepov. Med nefarmakološke ukrepe sodi uživanje ustrezne količine tekočin (vsaj 8 do 10

Splošni kriteriji za oceno zaprtja kot neželenega učinka sistem-skega zdravljenja				
stopnja				
0	1	2	3	4
normalno stanje	potreba po prilagojenem dietnem režimu / potrebni mehčalci blata	potrebna odvajala	potrebna manualna evakuacija blata ali klizme	obstrukcija črevesa / toksični megakolon

**Tabela 2.** Splošni kriteriji za oceno zaprtja, po posameznih stopnjah.

kozarcev dnevno), prehrana ustrezno bogata z vlakninami, ki jih sicer v dieto uvedemo postopoma, da s preveliko količino ne bi povzročili napenjanja, krčevitih bolečin in tudi poslabšali zaprtje. Tudi sicer s pomočjo prehranskega režima poskušamo čim boljše izkoristiti gastrokolični refleks. Bolnika spodbujamo k telesni aktivnosti v mejah njegove zmogljivosti, tudi pri slabše pokretnih in nepokretnih bolnikih spodbujamo krepitev trebušnih mišic. Bolnikom je potrebno zagotoviti udobno intimno okolje in ustrezen čas za izvajanje defekacije.

Med farmakološkimi ukrepi imamo na voljo volumska odvajala, ozmotska odvajala, kontaktna odvajala, lubrikante in klizme.

Volumska odvajala (pri nas na voljo seme indijskega trpotca - Mucofalk® zrnca) z vezavo vode v črevesu nabreknejo in na ta način spodbujajo peristaltiko, hkrati mehčajo stolicu. Volumska odvajala je vedno potrebno zaužiti z večjo količino tekočine in tudi kasneje skrbeti za ustrezno hidracijo, sicer poslabšajo zaprtje. Učinek je pričakovati v nekaj dneh (2 – 4) po zaužitju. Volumska odvajala niso priporočljiva kot laksativi za preprečevanje zaprtja zaradi opioidov. V tem primeru praviloma uporabljamo kontaktna odvajala (bisacodil – Dulcolax® tbl, Novolax® tbl; preparati sene – Verolax® tbl; odvajalni čaj), ki jih je potrebno jemati redno in ne po potrebi in v odmerku, ki zagotavlja redno odvajanje mehkega formiranega blata vsak dan ali vsak drugi dan (začetni odmerek praviloma 1 – 2 tbl pred spanjem). Kontaktna odvajala stimulirajo črevesno peristaltiko z direktnim delovanjem na črevo, učinkujejo 8 – 12 ur po zaužitju. Včasih je kontaktna odvajala potrebno kombinirati tudi z ozmotskimi odvajali (sirup z laktulozo – Portalak®, Proroktal®, Lactecon®, 10 – 15 ml dnevno oz. diabetiki laktitol – Importal® prašek), ki zadržujejo vodo v črevesju in mehčajo stolicu. Tudi ozmotska odvajala zahtevajo dobro hidracijo (vsaj 1 l tekočine dnevno), učinek nastopi v 48 urah po zaužitju. Ustrezno občasno dopolnilno kontaktnim odvajalom so lahko tudi svečke s kontaktnim odvajalom (bisakodil – Dulcolax®, Novolax®), ali tudi klistir, ki ga lahko ponovimo večkrat zaporedoma, do zaželenega učinka.

Kljub skrbnemu nadzoru odvajanja pri nekaterih bolnikih, ki potrebujejo podporno zdravljenje z opioidi, zaprtje sčasoma postane zelo pereč problem in pomemben dejavnik slabše kakovosti življenja. Zlasti tem bolnikom bo v veliko olajšanje novo zdravilo metilnaltreksonijev bromid (MNTX) selektivni antagonist perifernih mu-opioidnih receptorjev, na katere se v prebavilih vežejo opioidi in upočasnijo peristaltiko, kar je vzrok trajne hude obstipacije teh bolnikov. V kratkem to zdravilo pričakujemo tudi pri nas. Zdravilo bo sprva na voljo v obliki podkožnih injekcij, aplikacije so enkrat dnevne, zadovoljiv učinek pa nastopi v 4 urah po aplikaciji MNTX-a.

**Priporočena literatura:**

1. Benson AB, Jaffer AA, Catalano RB, Engelking C, et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22:2918-2926.
2. Cherny NI. Evaluation and management of Treatment-Related Diarrhea in Patients with advanced Cancer: A Review. *J Pain Sympt Management* 2008;36:413-423.
3. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, Zieske C, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systemic analysis of evidence quality.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Gastrointestinal Complications V.1.2009 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/supportivecare/gastrointestinalcomplications.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/supportivecare/gastrointestinalcomplications.pdf)
5. Keefe DM, Peterson DE, Schubert MM. Developing evidence-based guidelines for management of alimentary mucositis: process and pitfalls. *Support Care Cancer* 2006;14:492-498.
6. Droney J, Ross J, Gretton S, Welsh K, et al. Constipation in cancer patients on morphine. *Support Care Cancer* 2008;16:453-459.
7. Woolery M, Bisanz A, Lyons HF, Gaido L, Yenulevich M, et al. Putting Evidence Into Practice®: Evidence-Based Interventions for the Prevention and Management of Constipation in Patients With Cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2008;12:317-337.
8. Červek J. Metilnaltreksonijev bromid - novo tarčno zdravilo, njegov pomen v paliativni oskrbi. *Onkologija* 2008;2:135-136.
9. Červek J, Simončič Godnič M. Zdravila za uporabo v paliativni medicini. Onkološki inštitut Ljubljana, 2008.

